

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/575, A61L 15/44	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/47305 (43) Date de publication internationale: 18 décembre 1997 (18.12.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01024</p> <p>(22) Date de dépôt international: 10 juin 1997 (10.06.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/07209 11 juin 1996 (11.06.96) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93230 Romainville (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): DUBOIS, Jean-Luc [FR/FR]; 63, rue de Meaux, F-75019 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, PL, RU, TR, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: TRANSDERMAL SYSTEMS CONTAINING TWO ACTIVE PRINCIPLES IN SEPARATE COMPARTMENTS, THEIR METHOD OF PREPARATION AND APPLICATION AS MEDICINE</p> <p>(54) Titre: SYSTEMES TRANSDERMiques RENFERMANT DEUX PRINCIPES ACTIFS DANS DES COMPARTIMENTS SEPARÉS, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION COMME MÉDICAMENT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention discloses a device for transdermal administering of two active principles (I) and (II) constituted in two compartments (A) and (B), compartment (A) containing a matrix loaded with (I), and compartment (B) containing a matrix loaded with (II), each of these matrices being respectively coated with a protective film, identical in nature or not, (a) and (a'), characterised in that (A) is separated from (B) by an empty space of 1 to 10 mm and characterised in that (A) and (B) are supported by the same sealable protective film (b). Their method of preparation and their application as medicine are also disclosed.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention a pour objet un dispositif destiné à l'administration transdermique de deux principes actifs (I) et (II) constitués de deux compartiments (A) et (B), le compartiment (A) renfermant une matrice chargée en (I), et le compartiment (B) renfermant une matrice chargée en (II), chacune de ces matrices étant recouverte respectivement d'un film de protection, de nature identique ou non, (a) et (a'), caractérisé en ce que (A) est séparé de (B) par un espace vide de 1 à 10 mm et caractérisé en ce que (A) et (B) sont supportés par le même film protecteur pelable (b), leur procédé de préparation et leur application comme médicament.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Systèmes transdermiques renfermant 2 principes actifs dans des compartiments séparés, leur procédé de préparation et leur application comme médicament.

5 La présente invention concerne un nouveau dispositif destiné à l'administration par voie transdermique d'un principe actif associé à un autre principe actif et leur procédé de préparation.

- La demanderesse a été amenée à étudier une nouvelle
- 10 forme galénique :
- qui permette de réunir dans une même entité un principe actif (I) et un principe actif (II) devant être administrés de manière simultanée, séparée et étalée dans le temps pour prévenir ou traiter une maladie nécessitant une bithérapie,
 - 15 - qui règle les problèmes de différence de stabilité des principes actifs au sein des polymères employés pour les couches chargées,
 - qui permette d'administrer chaque principe actif dans les conditions optimum pour obtenir un flux transcutané pharmaceutiquement acceptable et évite toute interaction d'un
 - 20 composé avec la matrice de l'autre composé,
 - qui réponde aux prescriptions requises en matière de doses et de jour d'administration de l'un et l'autre principe actif (prédosage), tout en évitant l'achat, et la manipulation de
 - 25 deux patchs individuels.

Dans le cadre d'une association estro-progestative, ce dernier point est particulièrement important pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause et en particulier la prévention ou le traitement de l'ostéoporose ainsi que pour

30 un traitement contraceptif.

A la connaissance de la demanderesse, aucune forme galénique permettant de délivrer deux principes actifs de manière simultanée, séparée et étalée dans le temps ne se présente sous la forme telle que celle proposée dans cette

35 demande de brevet.

Selon l'état de la technique, les principes actifs sont :

- soit dans deux patchs indépendants,
- soit mélangés dans une même matrice,

- soit dans des matrices superposées,
- soit dans des matrices adjacentes sur le même film de protection.

Lorsque les principes actifs sont dans deux patchs
5 indépendants, la prescription nécessitant la pose simultanée
de ces deux patchs peut ne pas être scrupuleusement suivie,
alors que si le patient trouve ces deux patchs dans une même
entité, il les posera simultanément : tout risque d'oubli est
ainsi écarté. Ceci facilite par ailleurs le changement simul-
10 tané des deux patchs lors d'un traitement de longue durée
nécessitant le renouvellement de patchs. Ceci évite ainsi
tout risque de surdosage ou de sous-dosage de l'un des prin-
cipes actifs par rapport à l'autre.

Lorsque les composés sont mélangés dans une même matri-
15 ce, des problèmes de stabilité peuvent apparaître. De plus,
il peut également y avoir des problèmes d'interaction ou de
compétition qui altèrent le flux d'un des principes actifs au
profit de l'autre.

Lorsque chacun des constituants est disposé dans des
20 matrices superposées, les problèmes soulevés plus haut peu-
vent également apparaître.

Lorsque les matrices sont adjacentes, ils peut y avoir
des problèmes de migration ou de diffusion d'une matrice à
l'autre qui risquent également d'altérer le flux ou/et la
25 stabilité d'un des principes actifs au profit de l'autre.

L'invention a ainsi pour objet un dispositif (cf. figure
1) destiné à l'administration transdermique d'un principe
actif (I) et d'un principe actif (II), constitué de deux
compartiments (A) et (B),

- 30 - le compartiment (A) renfermant une matrice polymère adhé-
sive chargée en principe actif (I), à laquelle on adjoint
éventuellement un ou plusieurs additifs,
- et le compartiment (B) renfermant une matrice polymère
adhésive chargée en principe actif (II), à laquelle on adjoint
35 éventuellement un ou plusieurs additifs, chacune de ces
matrices étant respectivement recouvertes d'un film de pro-
tection (a) et (a') identique ou différent, caractérisé en ce
que le compartiment (A) est séparé du compartiment (B) par un

espace vide de 1 à 10 mm et caractérisé en ce que les compartiments (A) et (B) sont supportés par le même film protecteur pelable (b).

A chaque matrice polymère renfermant le principe actif
5 peut être adjoint éventuellement un additif hydrophile et/ou un promoteur d'absorption et/ou un plastifiant et/ou tout autre additif connu de l'homme du métier permettant d'améliorer les critères de flux, d'adhésion et de stabilité des systèmes transdermiques.

10 Selon l'invention le compartiment (A) a une surface comprise entre 5 et 50 cm² et le compartiment (B) a une surface comprise entre 5 cm² et 50 cm².

La surface de chaque matrice (A) et (B) pourra être
différente dans le but de faciliter la distinction entre les
15 deux patchs, ou pour des raisons de doses requises.

Les dispositifs tels que décrits précédemment peuvent être de forme quelconque. Chaque compartiment (A) ou (B) peut également être de forme quelconque notamment ronde, ovale, rectangulaire ou carrée.

20 Le film protecteur pelable (b) est caractérisé en ce qu'il supporte les deux compartiments indépendants (A) et (B) renfermant respectivement un principe actif (I) et un principe actif (II).

Une fois ce film protecteur pelable retiré, on obtient
25 deux patchs indépendants qu'il s'agira d'appliquer sur la peau ou une muqueuse de façon à avoir une administration simultanée, séparée et étalée dans le temps du principe actif (I) et du principe actif (II).

Selon l'invention, on peut également prévoir un ou plu-
30 sieurs moyens de fixation entre les deux compartiments (A) et (B) afin d'obtenir les deux patchs liés, une fois le film protecteur pelable (b) retiré.

Le "bipatch" objet de l'invention permet ainsi d'administrer toutes les associations médicamenteuses connues de
35 l'homme du métier dans un but de bithérapie.

L'invention s'étend également aux "bipatches" permettant d'administrer non seulement, des associations présentant un effet de synergie ou de compensation dans un seul but

thérapeutique, mais également des juxtapositions de principes actifs, chacun ayant un rôle indépendant du point de vue thérapeutique.

Ce "bipatch" objet de l'invention résout ainsi de
5 manière particulièrement simple les différents problèmes rencontrés dans les patchs mixtes de l'art antérieur, et présente une réponse appropriée aux objectifs décrits précédemment. Il présente en outre les avantages suivants : en appliquant sur le même film protecteur pelable deux matrices
10 indépendantes, on peut aisément :

- optimiser de manière indépendante les formulations renfermant les principes actifs (choix du polymère support, choix d'un promoteur d'absorption, choix du polymère hydrophile, choix d'un plastifiant, optimisation du grammage), en fonction des critères d'adhésion et de flux désirés,
- optimiser de manière indépendante les concentrations des principes actifs en fonction de critères de stabilité, de flux transcutanés désirés ainsi que des doses prescrites,
- obtenir des compartiments ayant des tailles identiques ou
20 différentes, ceci par un procédé de fabrication simple.

Film protecteur pelable (b)

Les films protecteurs pelables utilisés sont des films destinés à préserver la face adhésive à coller sur la peau du système transdermique après fabrication et durant le
25 stockage.

Parmi les films protecteurs pelables connus de l'homme du métier, on utilisera de préférence un film polyester de type Scotchpak[®] 1022 (société 3M Health Care Limited), dont une des faces est traitée par des fluorocarbones ou un film
30 polyester transparent Silox[®] B5Y/O (société AkrosilTM) dont une des faces est traitée anti-adhérente par des silicones Bio-release de Dow-Corning.

Matrice polymères adhésives

Les matrices polymères adhésives renfermant un principe
35 actif sont choisies parmi un certain nombre de polymères du commerce et/ou connus de l'homme du métier. Il s'agit notamment des polymères ou copolymères constitués par un réseau de chaînes polyisobutylène ou polyacrylique, les copolymères

d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA) ou encore les polymères silicone. Le cas échéant on peut ajouter à ces polymères tout additif connu de l'homme du métier dans le domaine des systèmes transdermiques.

- 5 Cette matrice peut être mono ou multicouches. Les compartiments A et B peuvent également renfermer un système à réservoir.

Parmi les réseaux de chaînes polyisobutylènes utilisés on peut citer ceux qui sont commercialisés sous la marque
10 Vistanex[®] (société EXXON) ou Oppanol[®] (société BASF).

Parmi les polymères acryliques on peut citer :

- les polymères acryliques Gelva[®] 737 et 788 constitués par un mélange d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinyle,
- 15 - les polymères acryliques Acronal[®] et notamment Acronal[®] V205 et DS 3405,
- les solutions acryliques autoréticulables Durotak[®] et notamment Durotak[®] 126-1753, 280-2516, 380-1054,
- les copolymères d'esters acryliques et méthacryliques
20 Eudragit[®] et notamment Eudragit[®] RL100 et S100,
- la dispersion aqueuse de méthacrylates neutres Eudragit[®] NE 30D.

Parmi les polymères silicone on peut citer ceux au pouvoir adhésif instantané fort (BIO PSA[®] 7-4301), et ceux au
25 pouvoir adhésif instantané moyen (BIO PSA[®] 7-3045, 7-4201 ou 7-4202). (Société Dow Corning Health Care Centre Europe).

Le pouvoir adhésif est caractérisé par la force de pelage et la force d'adhésion : ce pouvoir adhésif augmente lorsque l'on passe du grade "low tack" à "medium tack" puis
30 "high tack". Le paramètre permettant de moduler cette caractéristique physique est le ratio polymère/résine de silicone.

Par pouvoir adhésif moyen, on entend un rapport 40/60.
Par pouvoir adhésif fort, on entend un rapport 45/55.

Promoteurs d'absorption

- 35 Les promoteurs d'absorption éventuellement utilisés sont choisis parmi un certain nombre de promoteurs du commerce et/ou connus de l'homme du métier, notamment les éthers monoalkyliques du diéthylèneglycol, les glycérides

polyglycolysés saturés constitués de glycérides et d'esters de polyéthylèneglycol d'acides gras renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, les monoalkylates renfermant de 8 à 12 atomes de carbone, le propane-diol 1,2 et l'éthanol, ou un 5 mélange de ces constituants.

Additifs hydrophiles

- Les additifs hydrophiles éventuellement utilisés sont choisis parmi un certain nombre de polymères du commerce et/ou connus de l'homme du métier, notamment les gommes guar, 10 la gomme xanthane et la polyvinylpyrrolidone.

Plastifiants

Les plastifiants éventuellement utilisés ont pour fonction d'améliorer le travail d'adhésion instantané. Il s'agit notamment de l'huile de silicone ou le cétiol S (dioctyl 15 cyclohexane) ou le glycérol triacétate.

Espace vide

L'espace vide permettant de séparer les deux compartiments (A) et (B) peut être compris entre 1 et 10 mm. Il est de préférence compris entre 2 et 4 mm.

20 Films de protection (a) et (a')

Les films de protection utilisés sont des supports sur lesquels sont enduites les différentes couches constituant le patch pour obtenir un système indissociable. On utilise de préférence un des produits de la gamme Scotchpak® de chez 3M, 25 et plus particulièrement le Scotchpak® 1109 qui est un film qui a la couleur de la peau, occlusif et souple, ou le Scotchpak® 1006, ou de la gamme Hostaphan® de chez Hoechst et plus particulièrement la gamme RN (RN23, RN50 ou RN75). Bien entendu les matrices peuvent être recouvertes par des films 30 protecteurs identiques ou différents.

L'invention a plus particulièrement pour objet un dispositif destiné à l'administration transdermique tel que décrit précédemment, caractérisé en ce que le compartiment (A) renferme un composé progestomimétique et le compartiment (B) 35 renferme un composé estrogène.

L'invention a plus spécialement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment caractérisés en ce que le progestomimétique est choisi parmi les composés suivants :

noréthindrone (17 α)-17-hydroxy-19-norpregn-4-èn-20-yne-3-one, norgestimate (17 α)-17-(acétyloxy)-13-éthyl-18,19-dinorpregn-4-èn-20-yn-3-one-3-oxyme, norgestérone (17 α)-17-hydroxy-19-norpregna-5(10),20-dièn-3-one, Trimégestone 17alpha-méthyl-
5 17bêta-(2-hydroxy-1-oxo-propyl)-estra-4,9-dièn-3-one (21S), promégestone (17 β)-17-méthyl-17-(1-oxopropyl)estra-4,9-dièn-3-one, Levonorgestrel Forme (-) du 13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinorpregn-4-èn-20-yn-3-one (norgestrel), ST 1435 16-méthylène-17 α -acétoxy-19-nor-4-pregnène-3,20-dione, Médroxyproges-
10 térone (6 α)-17-hydroxy-6-méthylpregn-4-ène-3,20-dione, Gestodène (17 α)-13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinorpregna-4,15-dièn-20-yn-3-one, Diènogest 17-hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-diène-21-nitrile, Désogestrel (17 α)-13-éthyl-11-méthylène-18,19-dinorpregn-4-èn-20-yn-17-ol, Kétodésogestrel
15 (17 α)-13-éthyl-11-méthylène-18,19-dinorpregn-4-èn-20-yn-3-one-17-ol, Acétate de noréthistérone (17 α)-17-acétoxy-19-norpregn-4-èn-20-yn-3-one, Démégestone 17-méthyl-19-norpregna-4,9-diène-3,20-dione et les combinaisons de ces composés.

20 L'invention a tout spécialement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment caractérisés en ce que le composé progestomimétique est la Trimégestone.

La Trimégestone (le 17alpha-méthyl-17bêta-(2-hydroxy-1-oxo-propyl)-estra-4,9-dièn-3-one (21S)) est un puissant
25 progestomimétique décrit dans le brevet Européen EP-0007823.

L'invention a plus spécialement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment caractérisés en ce que le composé estrogène est choisi parmi les composés suivants : le 17-bêta-estradiol, l'éthynyl estradiol, l'oestrone et
30 l'estrogène "d'origine équine" tel que le Premarin[®] et les combinaisons de ces composés.

L'invention a tout spécialement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment caractérisés en ce que le composé estrogène est le 17 β -estradiol.

35 Lorsque le composé estrogène est l'estradiol, la matrice chargée sera de préférence une matrice monocouche constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinyle, à laquelle on adjoint éventuellement un polymère

hydrophile. Il s'agira alors tout particulièrement du copolymère Gelva[®] 737 renfermant 72 % de 2-éthylhexylacrylate et 28 % de vinylacétate.

Le polymère hydrophile sera de préférence la polyvinylpyrrolidone. Il s'agira tout particulièrement du Kollidon[®] 30 ou 90F.

La quantité d'estradiol incorporée dans une matrice polymère telle que définie précédemment est comprise entre 1 % p/p et 10 % p/p. Ce pourcentage correspondant au poids sec de la masse enduite après évaporation du solvant.

Lorsque le composé progestomimétique est la Trimegestone, la matrice chargée sera de préférence,

- soit une matrice monocouche constituée d'un polymère silicone à laquelle on adjoint éventuellement un plastifiant tel que l'huile de silicone,
- soit une matrice bicouche,
 - a) la première couche, constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone, et
 - b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, constituée d'un polymère silicone.

Dans tous les cas, les matrices sont de préférence constituées d'un réseau de chaîne polydiméthylsiloxane ayant un pouvoir adhésif fort tel que le BIO PSA[®] 7-4301.

La quantité de Trimegestone incorporée dans une matrice polymère telle que définie précédemment est comprise entre 1 % p/p et 10 % p/p. Ce pourcentage correspondant au poids sec de la masse enduite après évaporation du solvant.

La Trimegestone (le 17alpha-méthyl-17bêta-(2-hydroxy 1-oxo-propyl)-estra-4,9-diène-3-one (21S)) n'étant pas stable dans la matrice employée pour l'estradiol, le dispositif objet de l'invention est particulièrement approprié pour l'administration de la Trimegestone associée à l'estradiol.

L'invention a tout particulièrement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment présentant les caractéristiques suivantes :

BIPATCH 1 constitué

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un

espace vide de 1 à 10 mm,

- le compartiment (A) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a), et constituée de polymère silicone chargé en Trimegestone, et éventuellement

5 en plastifiant,

- et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a'), et constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinyle, chargé en estradiol, et éventuellement en polymère hydro-

10 phile.

BIPATCH 2 constitué

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide de 1 à 10 mm,

15 - le compartiment (A) renfermant une matrice bicouche recouverte d'un film de protection (a),

- a) la première couche, étant constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en Trimegestone,

- b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, étant

20 également constituée d'un polymère silicone,

- et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a'), et constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinyle, chargé en estradiol et éventuellement en polymère hydro-

25 phile.

L'invention a tout particulièrement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment renfermant :

BIPATCH 1a constitué

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux

30 compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide de 1 à 10 mm,

- le compartiment (A) renfermant une matrice monocouche recouverte d'un film de protection opaque (a) et constituée de 80 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhé-

35 sif fort chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et en 0 à 10 % p/p d'huile de silicone ou de Cetiol[®] S,

- et le compartiment (B), renfermant une matrice monocouche recouverte d'un film de protection (a') et constituée de 60 à

99 % p/p de Gelva[®] 737 chargé en 1 à 10 % p/p d'estradiol et en 0 à 30 % p/p de Kollidon[®].

BIPATCH 2a constitué

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux
- 5 compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide de 1 à 10 mm,
- le compartiment (A) renfermant une matrice bicouche recouverte d'un film de protection (a),
- a) la première couche, étant constituée de 90 à 99 % p/p d'un
- 10 polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort, chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone,
- b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, étant également constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort,
- 15 - et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a') et constituée de 60 à 99 % p/p de Gelva[®] 737 chargé en 1 à 10 % p/p d'estradiol et en 0 à 30 % p/p de Kollidon[®].

Selon l'invention le flux transcutané de l'estradiol est

20 compris entre $0,1$ et $2,5 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ et le flux transcutané de la Trimegestone est compris entre $0,1$ et $3 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$.

L'invention a également pour objet un procédé de fabrication des dispositifs tels que décrit précédemment.

La technique de fabrication des systèmes transdermiques

25 objet de l'invention est l'enduction. Le principe général est le suivant :

Etape I : pour la fabrication du patch correspondant au compartiment (A)

- 1 - on enduit la couche polymère adhésive silicone chargée en
- 30 principe actif (I) et éventuellement en un ou plusieurs additifs tels qu'un polymère hydrophile, un promoteur d'absorption ou un plastifiant, sur le film de protection (a),
- 2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble "matrice chargée en principe actif (I)/film protecteur (a)"
- 35 correspondant au compartiment (A),
- 3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "matrice chargée en principe actif (I)/film protecteur (a)" sur un film protecteur pelable (b'),

4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm².

Etape II : pour la fabrication du patch correspondant au compartiment (B)

1 - on enduit la couche polymère adhésive chargée en principe
5 actif (II) et éventuellement en un ou plusieurs additifs tels qu'un polymère hydrophile, un promoteur d'absorption ou un plastifiant, sur le film de protection (a'),

2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble
"matrice chargée en principe actif (II)/film protecteur (a')"
10 correspondant au compartiment (B),

3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble
"matrice chargée en principe actif (II)/film protecteur (a')"
sur film protecteur pelable (b'),

4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm².

15 **Etape III** : pour la formation du "bipatch"

1 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b') du
patch obtenu à l'étape I,

2 - puis on transfère l'ensemble "matrice chargée en principe
actif (I)/film protecteur (a)" sur un film protecteur pelable
20 (b),

3 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b') du
patch obtenu à l'étape II,

4 - puis on transfère l'ensemble matrice chargée en "principe
actif (II)/film protecteur (a')" sur le film protecteur pela-
25 ble (b) précédent, en respectant une distance de 1 à 10 mm
entre les deux compartiments (A) et (B).

On obtient ainsi le "bipatch" caractérisé en ce qu'il
renferme (figure 1) :

- un film protecteur pelable (b),

30 - un compartiment (A) constitué d'une matrice chargée en
principe actif (I) et recouverte d'un film protecteur (a)

- un compartiment (B) constitué d'une matrice chargée en
principe actif (II) et recouverte d'un film protecteur (a'),
les deux compartiments étant séparés l'un de l'autre par un

35 espace vide de 1 à 10 mm.

En association avec un estrogène, le progestatif Trime-
gestone manifeste une forte activité antiestrogène au niveau
de l'utérus tout en ne manifestant aucune activité

antiestrogène au niveau osseux.

L'association Trimegestone/estradiol telle que décrite dans cette demande peut donc être utilisée de façon simultanée, séparée et étalée dans le temps pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause et la prévention ou le traitement de l'ostéoporose. Elle permet la prévention des symptômes et des conséquences de la ménopause comme par exemple les bouffées de chaleur, les sueurs, l'atrophie et la sécheresse vaginale, les symptômes urinaires et à long terme la diminution de la masse osseuse avec augmentation du risque de fracture et la perte de la protection cardio-vasculaire offerte par les estrogènes.

L'association estro/progestative telle que décrite dans cette demande peut également être utilisée comme contraceptif.

L'invention a donc enfin pour objet un dispositif tel que décrit précédemment, pour l'utilisation dans un procédé de délivrance de plusieurs médicaments par application des deux matrices du dispositif à la peau ou à une muqueuse dudit patient.

Exemples de traitements utilisant le bipatch

Les exemples de traitement ci-dessous illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Pour chaque bipatch, la durée d'adhésion est de 4 à 7 jours.

1. Trimegestone associée avec l'estradiol

Dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause et en particulier dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose.

1.1 Administration de la Trimegestone en séquentiel et de l'estradiol en continu :

Traitement a

Administration de l'estradiol en continu (cycles de 28 jours sans interruption entre les cycles) à une dose de 25 à 200 µg par jour et de la Trimegestone les 14 derniers jours de chaque cycle de 28 jours, à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour. Le bipatch trimegestone/estradiol selon l'invention est donc utilisé les 14 derniers jours (soit 2 à 4 bipatches).

Traitement b

Administration de l'estradiol 28 jours par mois à une dose de 25 à 200 μ g par jour et de la Trimegestone les 14 derniers jours de l'administration de l'estradiol à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour. Le traitement est arrêté 3 jours par mois à la fin de chaque cycle de 28 jours. Le bipatch trimegestone/estradiol selon l'invention est donc utilisé les 14 derniers jours (soit 2 à 4 bipatches).

Traitement c

Administration de l'estradiol 28 jours par mois à une dose de 25 à 200 μ g par jour et du patch Trimegestone les 14 premiers jours de l'administration de l'estradiol à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour. Le traitement est administré soit sans interruption entre chaque cycle de 28 jours, soit avec interruption de 2 à 3 jours par mois à la fin de chaque cycle. Le bipatch trimegestone/estradiol selon l'invention est donc utilisé les 14 premiers jours (soit 2 à 4 bipatches).

Traitement d

Administration de l'estradiol 25 jours par mois à une dose de 25 à 200 μ g par jour et de la Trimegestone à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour pendant les 11 à 14 derniers jours de l'administration de l'estradiol. Le traitement est arrêté 5 à 6 jours à la fin de chaque cycle de 25 jours.

Le bipatch trimegestone/estradiol selon l'invention est donc utilisé les 11 à 14 derniers jours (soit 2 à 4 bipatches)

1.2 Administration en continu de la Trimegestone et de l'estradiol

Administration continue transdermique de l'estradiol à une dose de 25 à 200 μ g par jour et de la trimegestone à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour. Il n'y a pas d'interruption de traitement. Le bipatch trimegestone/estradiol selon l'invention est donc utilisé durant les 28 jours (soit de 4 à 8 bipatches)

2) Trimegestone associée à l'éthinylestradiol

Dans le cadre d'un usage à titre de contraceptif.

On administre par voie transdermique l'association en continu de la Trimegestone et de l'éthinylestradiol de 21 à 28 jours par cycles. Ce traitement nécessite ainsi l'application successive de 3 à 8 bipatches Trimegestone/éthinyl

estradiol.

Des exemples de bipatchs selon l'invention figurent ci-après dans la partie expérimentale. Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

5 **Exemple 1 :**

Patch renfermant la Trimegestone associée à l'estradiol

BIPATCH 1b

Ce bipatch comporte les caractéristiques suivantes :

- un film protecteur pelable Scotchpak[®] 1022 supportant les
10 deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un intervalle de 2 à 4 mm
- le compartiment (A) renferme une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection opaque Scotchpak[®] 1006 et constituée de 96 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir
15 adhésif instantané fort chargée en 3 % p/p de Trimegestone et en 1 % d'huile de silicone (7-9120, 12000 cSt). Le grammage est égal à 60 g/m².
- et le compartiment (B), renferme une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection Scotchpak[®] 1109 ou Hosta-
20 phan[®] RN23, et constituée de 73 % p/p d'une couche Gelva[®] 737 chargé en 2 % p/p d'estradiol et en 25 % p/p de Kollidon[®] 90F.

Le grammage est égal à 80 g/m².

BIPATCH 2b

25 Ce bipatch comporte les caractéristiques suivantes :

- un film protecteur pelable Scotchpak[®] 1022 supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un intervalle de 2 à 4 mm,
- le compartiment (A) renferme une matrice bicouche recou-
30 verte d'un film de protection Scotchpak[®] 1006,
 - a) la première couche de grammage 60 g/m², chargée en 3 % p/p de Trimegestone, étant constituée de 97 % p/p d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané fort,
 - b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, étant
35 constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané fort ; son grammage est de 30 g/m².

Le grammage total est alors égal à 90 g/m².

- et le compartiment (B) renferme une matrice monocouche,

recouverte d'un film de protection Scotchpak[®] 1109 ou Hostaphan[®] RN23 constituée de 73 % p/p d'une couche Gelva[®] 737 chargé en 2 % p/p d'estradiol et en 25 % p/p de Kollidon[®] 90F. Le grammage est alors égal à 80 g/m².

5 Exemple 2 : Quantité de principe actif dans chaque compartiment

La quantité x de principe actif peut être exprimée par la formule générale suivante
soit

10 G, exprimé en mg/cm², exprimant le grammage total de la masse enduite (île somme des grammages de chaque couche enduite dans le cas d'un patch multicouches)

S, la surface du patch exprimée en cm²

p, le pourcentage en principe actif dans l'ensemble de la
15 masse enduite, exprimé en % p/p,

alors, la masse enduite, notée M, se calcule par $M = G \cdot S$
exprimée en mg/patch.

D'où $x = p.M/100 = p.G.S/100$ exprimée en mg/patch

20

	compartiment (A) renfermant le prin- cipe actif (I)	compartiment (B) renfermant le prin- cipe actif (II)
G (mg/cm ²)	6	8
p (%)	3	2
S mini (cm ²)	5	5
S maxi (cm ²)	50	50
25 x mini (mg/patch)	0,9	0,8
x maxi (mg/patch)	9	8

30

Figure n° 1 :

- (B) Compartiment renfermant le principe actif (II)
- (A) Compartiment renfermant le principe actif (I)
- (a) Film protecteur
- 5 (a') Film protecteur
- (b) Film protecteur pelable.

REVENDICATIONS

- 1) Dispositif destiné à l'administration transdermique d'un principe actif (I) et d'un principe actif (II), constitué de
5 deux compartiments (A) et (B),
- le compartiment (A) renfermant une matrice polymère adhésive chargée en principe actif (I) à laquelle on adjoint éventuellement un ou plusieurs additifs,
- et le compartiment (B) renfermant une matrice polymère
10 adhésive chargée en principe actif (II) à laquelle on adjoint éventuellement un ou plusieurs additifs, chacune de ces matrices étant rapidement recouvertes d'un film de protection (a) et (a') identique ou différent, caractérisé en ce que le compartiment (A) est séparé du compartiment (B) par un espace
15 vide de 1 à 10 mm et caractérisé en ce que les compartiments (A) et (B) sont supportés par le même film protecteur pelable (b).
- 2) Dispositif destiné à l'administration transdermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le compartiment (A)
20 renferme un composé progestomimétique et le compartiment (B) renferme un composé estrogène.
- 3) Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que le progestomimétique est choisi parmi les composés suivants :
noréthindrone (17 α)-17-hydroxy-19-norpregn-4-èn-20-yne-3-one,
25 norgestimate (17 α)-17-(acétyloxy)-13-éthyl-18,19-dinorpregn-4-èn-20-yn-3-one-3-oxyme, norgestérone (17 α)-17-hydroxy-19-norpregna-5(10),20-dièn-3-one, Trimégestone 17 α -méthyl-17bêta-(2-hydroxy-1-oxo-propyl)-estra-4,9-dièn-3-one (21S),
promégestone (17 β)-17-méthyl-17-(1-oxopropyl)estra-4,9-dièn-
30 3-one, Levonorgestrel Forme (-) du 13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinorpregn-4-èn-20-yn-3-one (norgestrel), ST 1435 16-méthylène-17 α -acétoxy-19-nor-4-pregnène-3,20-dione, Médroxyprogestérone (6 α)-17-hydroxy-6-méthylpregn-4-ène-3,20-dione, Gestodène (17 α)-13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinorpregna-4,15-dièn-
35 20-yn-3-one, Diènogest 17-hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-diène-21-nitrile, Désogestrel (17 α)-13-éthyl-11-méthylène-18,19-dinorpregn-4-èn-20-yn-17-ol, Kétodésogestrel (17 α)-13-éthyl-11-méthylène-18,19-dinorpregn-4-èn-20-yn-3-one-17-

01, Acétate de noréthistérone (17 α)-17-acétoxy-19-norpregn-4-
èn-20-yn-3-one, Démégestone 17-méthyl-19-norpregna-4,9-diène-
3,20-dione et les combinaisons de ces composés.

4) Dispositif selon l'une des revendications 2 et 3, caracté-
5 risé en ce que le composé progestomimétique est la
Trimegestone.

5) Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que
le composé estrogène est choisi parmi les composés suivants :
le 17-béta-estradiol, l'éthynyl estradiol, l'oestrone et
10 l'estrogène "d'origine équine" tel que le Premarin[®], et les
combinaisons de ces composés.

6) Dispositif selon l'une des revendications 2 et 5, caracté-
risé en ce que le composé estrogène est le 17-béta-estradiol.

7) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à
15 6, dans lequel :

- le compartiment (A) renferme une matrice monocouche consti-
tuée de polymère silicone chargé en Trimegestone et éven-
tuellement en plastifiant

- et le compartiment (B) renferme une matrice monocouche
20 constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et
d'acétate de vinyle, chargé en estradiol et éventuellement en
polymère hydrophile.

8) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à
6, dans lequel :

- 25 - le compartiment (A) renferme une matrice bicouche
 - a) la première couche, étant constituée d'un polymère si-
licone chargé en Trimegestone,
 - b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, étant
également constituée d'un polymère silicone,
- 30 - et le compartiment (B) renferme une matrice monocouche,
constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et
d'acétate de vinyle, chargé en estradiol et éventuellement en
polymère hydrophile.

9) Procédé de fabrication des dispositifs selon les reven-
35 dications 1 à 8, caractérisé en ce que :

Etape I : pour la fabrication du patch correspondant au
compartiment (A)

1 - on enduit la couche polymère adhésive silicone chargée en

principe actif (I) et éventuellement en un ou plusieurs additifs tels qu'un polymère hydrophile, un promoteur d'absorption ou un plastifiant, sur le film de protection (a),

2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble

5 "matrice chargée en principe actif (I)/film protecteur (a)" correspondant au compartiment (A),

3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "matrice chargée en principe actif (I)/film protecteur (a)" sur un film protecteur pelable (b'),

10 4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm².

Etape II : pour la fabrication du patch correspondant au compartiment (B)

1 - on enduit la couche polymère adhésive chargée en principe actif (II) et éventuellement en un ou plusieurs additifs tels
15 qu'un polymère hydrophile, un promoteur d'absorption ou un plastifiant, sur le film de protection (a'),

2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble "matrice chargée en principe actif (II)/film protecteur (a)" correspondant au compartiment (B),

20 3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "matrice chargée en principe actif (II)/film protecteur (a)" sur film protecteur pelable (b"),

4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm².

Etape III : pour la formation du "bipatch"

25 1 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b') du patch obtenu à l'étape I,

2 - puis on transfère l'ensemble "matrice chargée en principe actif (I)/film protecteur (a)" sur un film protecteur pelable (b),

30 3 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b") du patch obtenu à l'étape II,

4 - puis on transfère l'ensemble matrice chargée en "principe actif (II)/film protecteur (a)" sur le film protecteur pelable (b) précédent, en respectant une distance de 1 à 10 mm

35 entre les deux compartiments (A) et (B).

10) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour l'utilisation dans un procédé de délivrance de plusieurs médicaments par application des deux matrices du

dispositif à la peau ou à une muqueuse dudit patient.

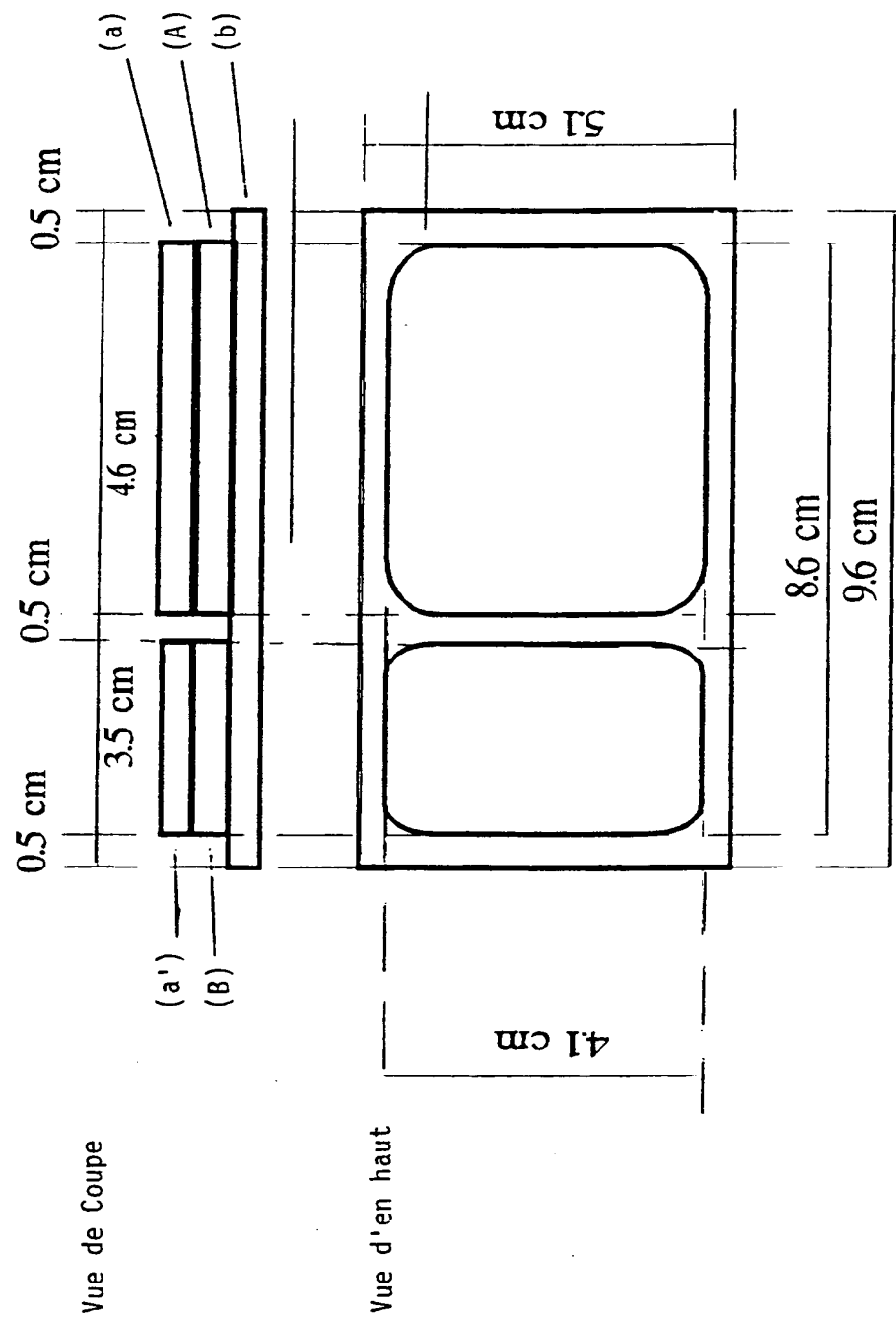
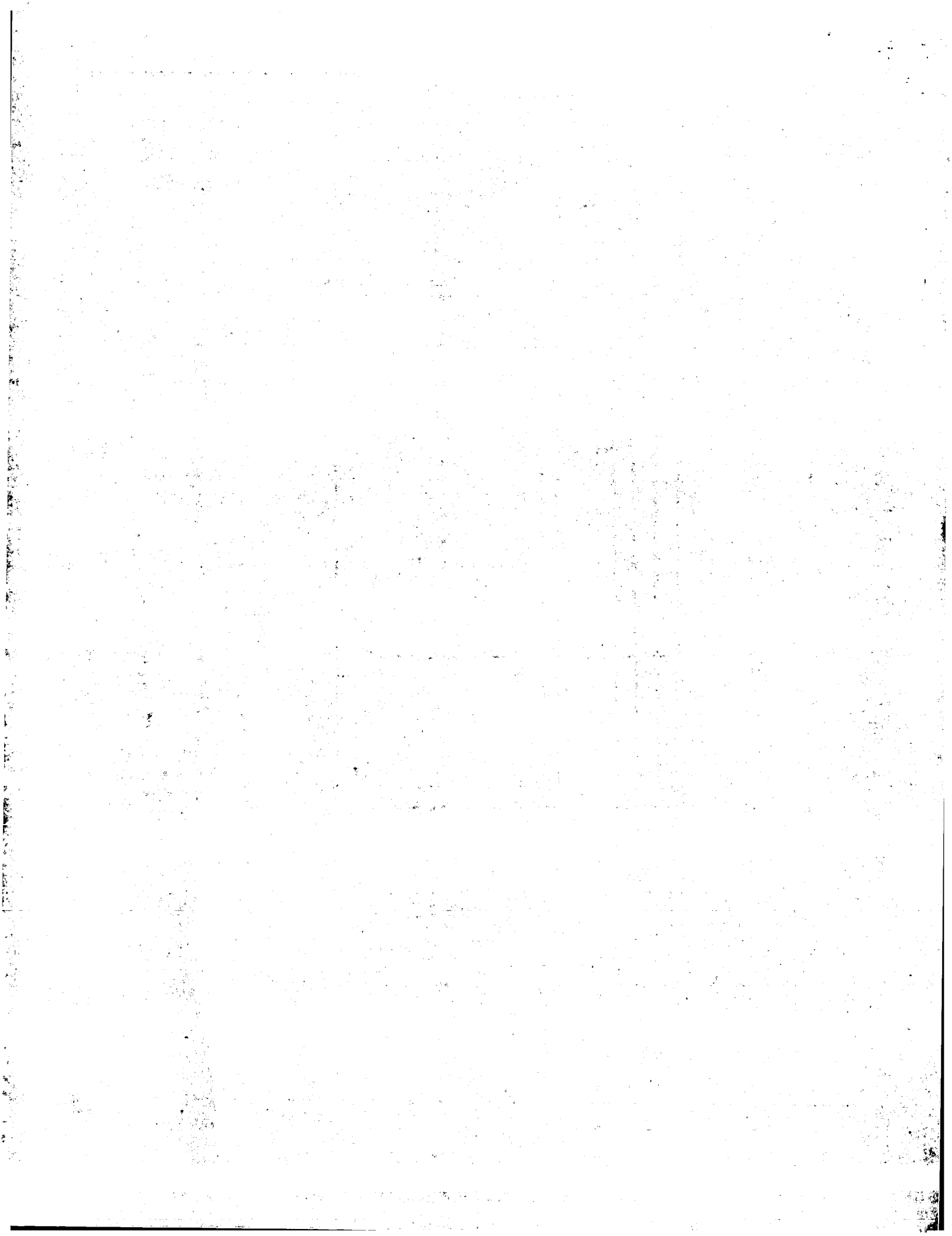


FIGURE 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/575 A61L15/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 04157 A (SCHERING AG ;LIPP RALPH (DE); GUENTHER CLEMENS (DE); RIEDL JUTTA ()) 3 March 1994 see page 12 - page 13; example 4 see page 11; example 1 see figure 2 see figure 2	1-3,5,6,9,10
X	EP 0 288 734 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 2 November 1988 see column 5, line 32 - column 6, line 6 see column 4, line 31 see column 11 - column 12; example 1	1,2,9,10
X	WO 94 06383 A (UNIV RUTGERS) 31 March 1994 see page 37 - page 39; example 2	1-3,5,6,9,10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 1997

Date of mailing of the international search report

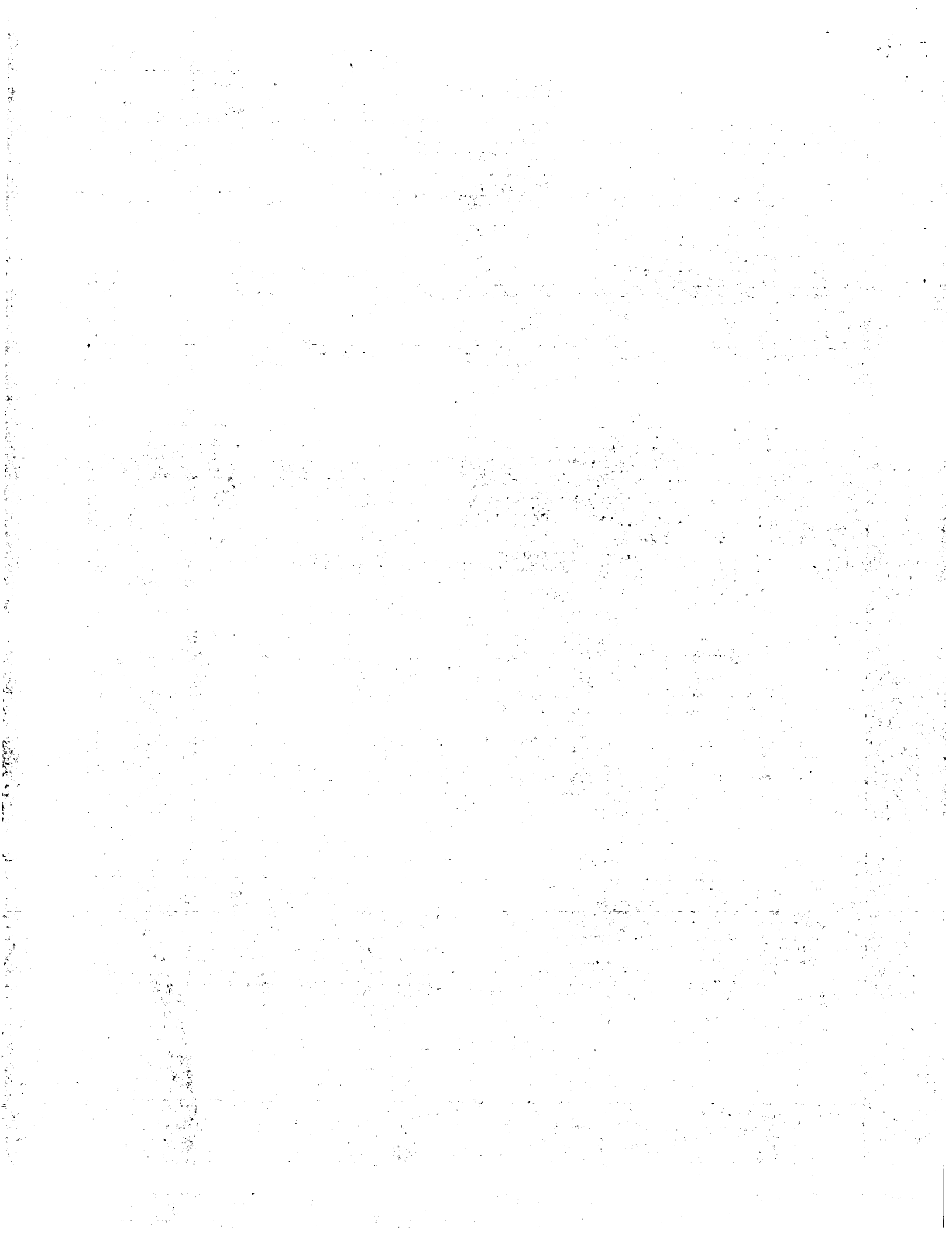
24. 10. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/01024

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 007 823 A (ROUSSEL UCLAF) 6 February 1980 cited in the application see the whole document -----</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

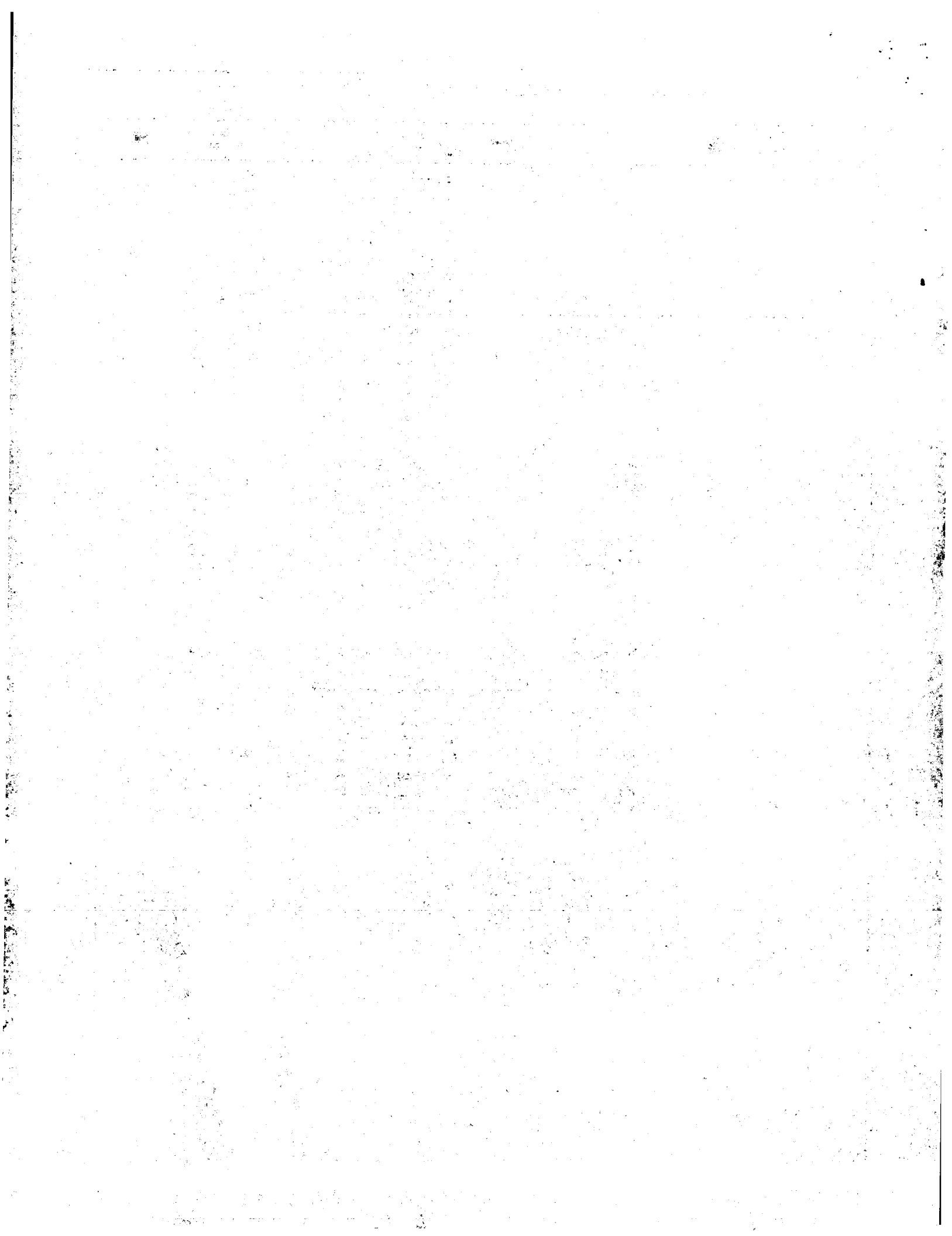
International Application No
PCT/FR 97/01024

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9404157 A	03-03-94	DE 4227989 A	09-06-94
		AU 4950493 A	15-03-94
		CA 2141690 A	03-03-94
		EP 0655916 A	07-06-95
		FI 950774 A	20-02-95
		HU 69406 A	28-09-95
		JP 8500584 T	23-01-96
		NO 950626 A	20-02-95

EP 0288734 A	02-11-88	DE 3714140 A	10-11-88
		AU 627422 B	27-08-92
		AU 1489488 A	02-12-88
		CA 1316062 A	13-04-93
		CZ 8802883 A	13-04-94
		DE 3866582 A	16-01-92
		WO 8808318 A	03-11-88
		DK 722888 A	23-12-88
		FI 91599 B	15-04-94
		IE 61005 B	07-09-94
		JP 1503383 T	16-11-89
		PL 161617 B	30-07-93
		PT 87345 B	01-03-95
		SI 8810781 A	31-12-96
		SK 288388 A	04-06-97
		US 5538736 A	23-07-96
		ZA 8801739 A	31-08-88

WO 9406383 A	31-03-94	AU 4923493 A	12-04-94
		CN 1092287 A	21-09-94
		EP 0616514 A	28-09-94

EP 0007823 A	06-02-80	FR 2430953 A	08-02-80
		AT 4218 T	15-08-83
		AT 8899 T	15-08-84
		AU 527592 B	10-03-83
		AU 4889579 A	17-01-80
		CA 1131215 A	07-09-82
		DK 136391 A	16-07-91
		DK 292579 A	14-01-80
		EP 0046001 A	17-02-82



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/FR 97/01024

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0007823 A		JP 1443564 C	08-06-88
		JP 55015475 A	02-02-80
		JP 62054119 B	13-11-87
		JP 1581857 C	11-10-90
		JP 2007600 B	19-02-90
		JP 63033395 A	13-02-88
		US 4273771 A	16-06-81
		ZA 7903453 A	25-06-80

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 97/01024

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/575 A61L15/44

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 94 04157 A (SCHERING AG ; LIPP RALPH (DE); GUENTHER CLEMENS (DE); RIEDL JUTTA) () 3 mars 1994 voir page 12 - page 13; exemple 4 voir page 11; exemple 1 voir figure 2 voir figure 2	1-3,5,6, 9,10
X	EP 0 288 734 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 2 novembre 1988 voir colonne 5, ligne 32 - colonne 6, ligne 6 voir colonne 4, ligne 31 voir colonne 11 - colonne 12; exemple 1	1,2,9,10
X	WO 94 06383 A (UNIV RUTGERS) 31 mars 1994 voir page 37 - page 39; exemple 2	1-3,5,6, 9,10

-/-

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 octobre 1997

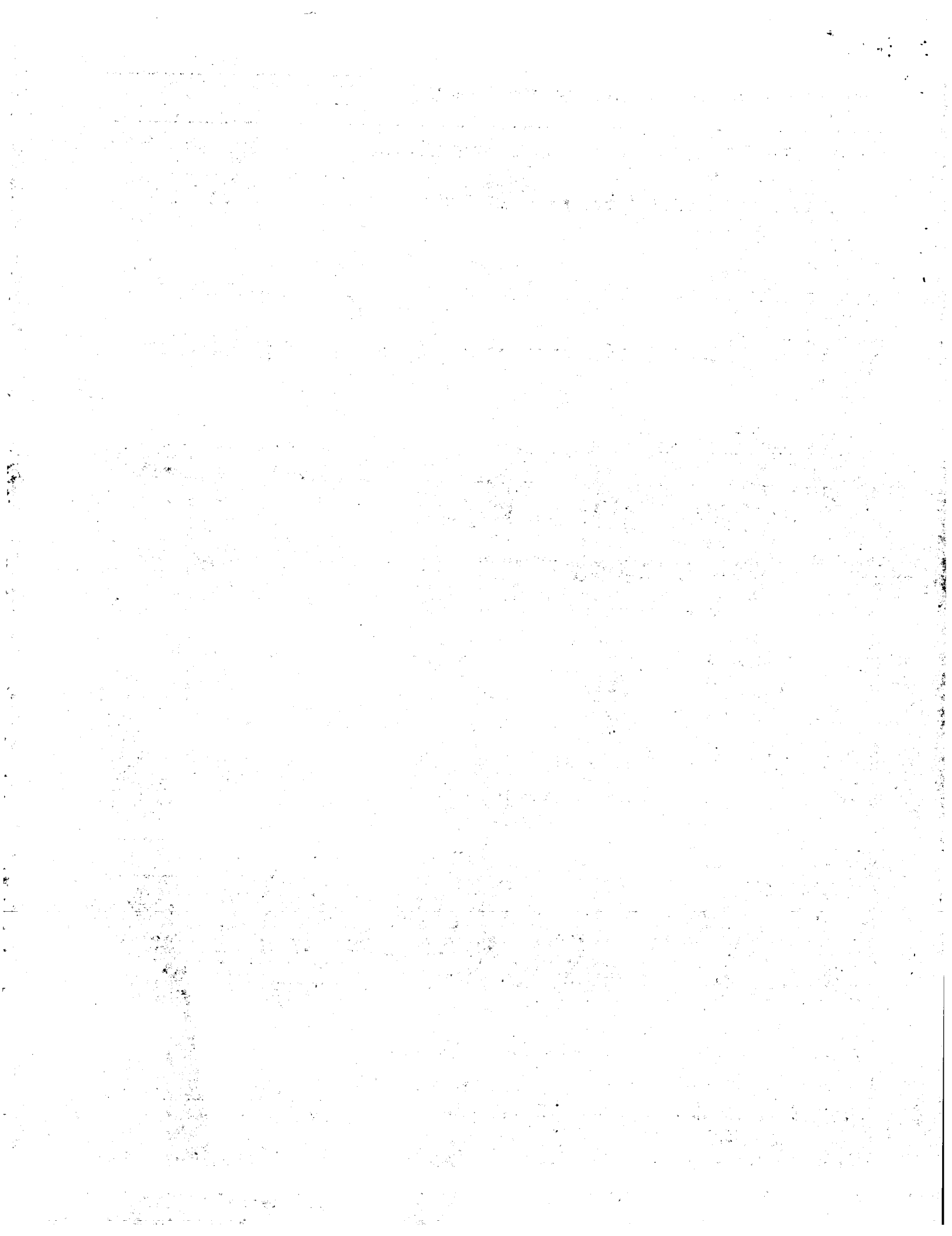
Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24. 10. 97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 97/01024

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

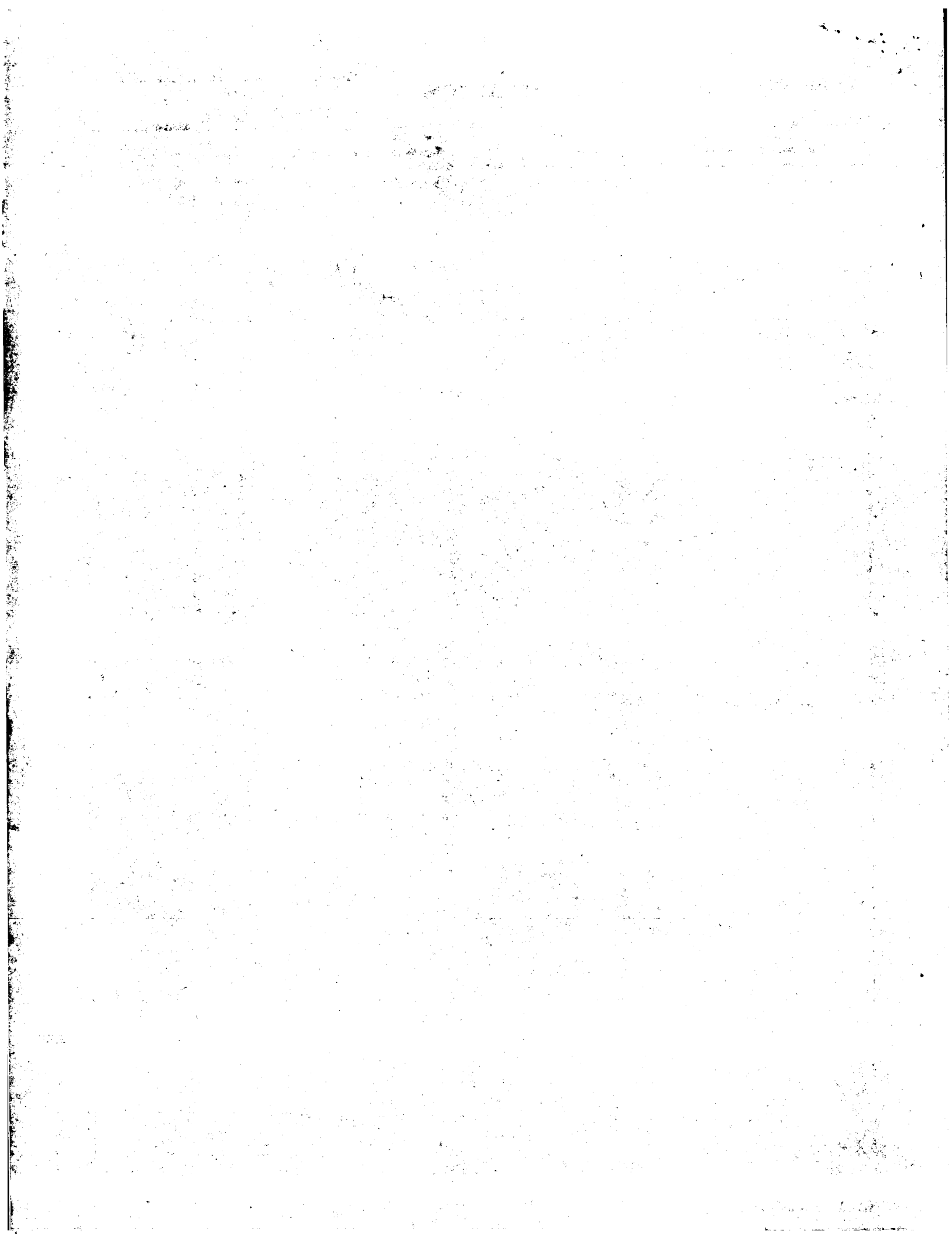
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>EP 0 007 823 A (ROUSSEL UCLAF) 6 février 1980 cité dans la demande voir le document en entier -----</p>	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 97/01024

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9404157 A	03-03-94	DE 4227989 A	09-06-94
		AU 4950493 A	15-03-94
		CA 2141690 A	03-03-94
		EP 0655916 A	07-06-95
		FI 950774 A	20-02-95
		HU 69406 A	28-09-95
		JP 8500584 T	23-01-96
		NO 950626 A	20-02-95
EP 0288734 A	02-11-88	DE 3714140 A	10-11-88
		AU 627422 B	27-08-92
		AU 1489488 A	02-12-88
		CA 1316062 A	13-04-93
		CZ 8802883 A	13-04-94
		DE 3866582 A	16-01-92
		WO 8808318 A	03-11-88
		DK 722888 A	23-12-88
		FI 91599 B	15-04-94
		IE 61005 B	07-09-94
		JP 1503383 T	16-11-89
		PL 161617 B	30-07-93
		PT 87345 B	01-03-95
		SI 8810781 A	31-12-96
		SK 288388 A	04-06-97
		US 5538736 A	23-07-96
		ZA 8801739 A	31-08-88
WO 9406383 A	31-03-94	AU 4923493 A	12-04-94
		CN 1092287 A	21-09-94
		EP 0616514 A	28-09-94
EP 0007823 A	06-02-80	FR 2430953 A	08-02-80
		AT 4218 T	15-08-83
		AT 8899 T	15-08-84
		AU 527592 B	10-03-83
		AU 4889579 A	17-01-80
		CA 1131215 A	07-09-82
		DK 136391 A	16-07-91
		DK 292579 A	14-01-80
		EP 0046001 A	17-02-82



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 97/01024

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0007823 A		JP 1443564 C	08-06-88
		JP 55015475 A	02-02-80
		JP 62054119 B	13-11-87
		JP 1581857 C	11-10-90
		JP 2007600 B	19-02-90
		JP 63033395 A	13-02-88
		US 4273771 A	16-06-81
		ZA 7903453 A	25-06-80

